



Dra. María José Picón César

Facultativo Especialista de Área. Endocrinología y Nutrición
Hospital Virgen de la Victoria, Málaga

“Páncreas artificial” híbrido avanzado y ciclo menstrual

La influencia del ciclo menstrual en el control metabólico de las mujeres con diabetes tipo 1 (DM1), aunque es frecuentemente referido por las pacientes, no es un fenómeno que esté bien estudiado. Los trabajos publicados contemplan un número muy bajo de participantes y son de carácter muy heterogéneo.

Sin embargo, podemos afirmar que, a lo largo del ciclo menstrual, alrededor del 70% de las mujeres con DM1 presentan cambios en sus necesidades insulínicas. Estos cambios no siempre son fáciles de detectar por la paciente, sobre todo en aquellas mujeres cuyo control metabólico no es óptimo. Son cambios sutiles de las necesidades que sólo van a observarse en las mujeres con un control metabólico bueno pero que, a la larga, de una forma repetitiva, pueden llevar a deterioro de éste. La dosis de insulina que ha de administrarse a una paciente con DM1 depende de muchos factores (ritmos circadianos, actividad física, ingestas...) y el ciclo menstrual es uno más.

Para comprender mejor este fenómeno y sus posibles causas, repasamos las etapas del ciclo menstrual (*figura 1*). El ciclo menstrual tiene un promedio de 28 días de duración y se articula en dos fases: la primera denominada *fase folicular* que los primeros días se denomina *fase folicular precoz* (los días de la menstruación propiamente dicha) y la segunda o *fase lútea* que también engloba los últimos 2-3 días antes de la menstruación denominada *fase premenstrual*. Ambas separadas por los días de la ovulación.

El comportamiento de la glucemia en estas etapas suele ser: tendencia a la hiperglucemia a partir de la ovulación, en segunda fase del ciclo, que va en au-

mento progresivo llegando a su máximo en la fase premenstrual. Esto obedece a un descenso de la sensibilidad a la insulina en esta etapa que se ha atribuido a diferentes causas: elevados niveles de progesterona (conocida hormona hiperglucemiante), aumento de la ingesta por cambios en el apetito, síndrome premenstrual.... Tras la menstruación, se produce en la fase folicular precoz una restauración de la sensibilidad a la insulina que puede acompañarse de tendencia a la hipoglucemia en caso de haber ajustado la terapia en los días premenstruales y no revertir este cambio con el inicio del sangrado menstrual.

En cualquier caso, para evitar en estos días la hiperglucemia, tradicionalmente se ha recomendado aumentar la dosis de insulina basal en aquellas mujeres bajo tratamiento con multidosis o la tasa de infusión basal de insulina en aquellas que utilizan terapia con bomba de infusión continua. Sin embargo, en el trabajo de Herranz et al. publicado en 2016 sobre 168 ciclos menstruales en 26 mujeres con DM1 portadoras de bomba de infusión continua de insulina y glucemias capilares, observan dos aspectos de interés:

- El aumento de los niveles de glucosa en segunda fase del ciclo que experimentan las mujeres no obedece a la glucosa en ayunas, que se mantenía constante durante todo el ciclo. Por tanto, no debería ser la dosis de insulina basal la que se ajuste, sino el factor de sensibilidad (FS), que realmente es lo que cambia en estas mujeres en la segunda parte del ciclo menstrual.
- La mayoría de las mujeres que experimentaban este fenómeno, a pesar de ser pacientes con un nivel elevado de educación diabetológica y buen con-

trol metabólico, no adaptaban bien la dosis de insulina.

Trabajos más recientes realizados con monitorización flash de la glucosa (MFG) consiguen cuantificar mejor los cambios de tiempo en rango (TIR) a lo largo del ciclo menstrual. Tatulashvili *et al*, muestran cómo se puede apreciar hasta un 6% de caída del TIR en las mujeres en fase lútea del ciclo. Además, este deterioro de control glucémico se aprecia preferentemente en período diurno, corroborando el hecho de que no estamos ante un problema de mayores necesidades basales de insulina. De la misma forma, los autores observan empeoramiento de parámetros de variabilidad glucémica y mayor tendencia a la hipoglucemia en la fase folicular precoz o, lo que es lo mismo, los primeros 2-3 días tras el inicio del sangrado menstrual.

Por tanto, nos encontramos con una situación de aumento de necesidades insulínicas en segunda fase del ciclo, que ha de adaptarse con correcciones insulínicas y no con aumento de la dosis basal. La paciente, en general, no realiza estos ajustes en su terapia, probablemente porque ocurre en un período recortado en el tiempo y tarda en reaccionar ante este fenómeno que, además, es temporal. Es algo complejo de gestionar para la mujer con diabetes ya que exige un nivel de autocuidado muy preciso.

Ante este panorama, es lógico pensar, que un sistema automatizado de infusión continua de insulina debería ser capaz adaptarse a estas necesidades cambiantes del FS mediante la administración de bolos de autocorrección, cuando la glucemia se salga del rango objetivo en segunda fase del ciclo. Pero desconocemos aún cómo gestionan estos sistemas esta variable. En este sentido debemos ➤

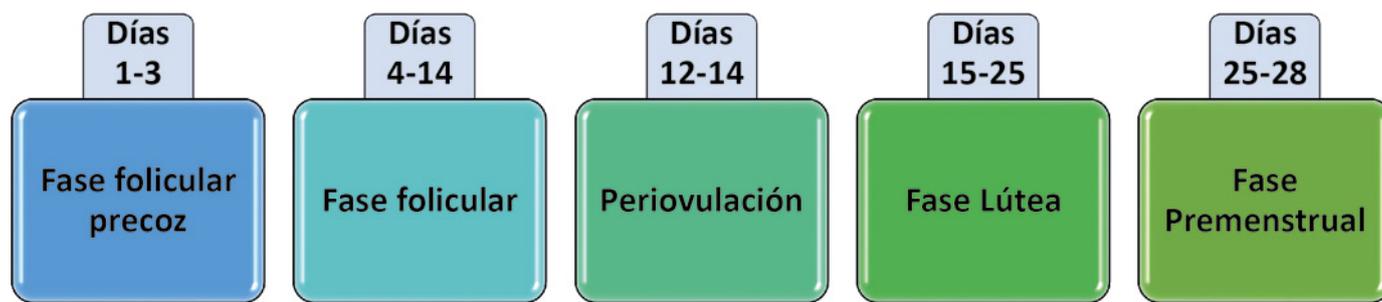


FIGURA 1: Fases del ciclo menstrual en una mujer con ciclos regulares de 28 días de duración.

» diferenciar aquellos páncreas artificiales híbridos en los que el FS se ajusta manualmente de aquellos que lo hacen de forma automatizada.

Recientemente Diaz et al, en el año 2022, ha publicado un trabajo experimental sobre pacientes que utiliza asa cerrada con un algoritmo predictivo (Control IQ). El deterioro del control glucémico es patente en aquellas mujeres que, estando en asa cerrada, no modificaban su FS observando una caída de TIR desde el 71,6% hasta el 56,1%. Mientras que si la mujer modifica su FS los días de la fase lútea del ciclo la caída del TIR es mínima (71,8 a 69%). Estos datos nos indican que el automatismo requiere que la paciente tenga pre-programado un perfil diferente con FS más bajos y, probablemente la misma infusión basal, que ella misma ha de cambiar en estos días del ciclo menstrual.

Pero el camino hacia el automatismo debería dar un paso más y el mismo algoritmo debería incluir un sistema de control en asa cerrada para que el controlador sea más flexible frente a situaciones de aumento de la resistencia a la insulina, ya sea el ciclo menstrual o cualquier otro. Aquellos sistemas que, de una forma continua, en función de los datos del sen-

sor van modificando el FS son más cómodos y ajustan mejor la terapia con menor intervención por parte de la paciente. Los datos de los que disponemos así lo demuestran.

La duda que nos cabe es, si el algoritmo de control debe ser de alguna manera informado del ciclo menstrual. De la misma forma que los algoritmos actuales necesitan de la anotación de la ingesta y del conteo de hidratos de carbono óptimo por parte del paciente, para que pudiera actuar de forma automática con el ciclo menstrual, es posible que requiera también la información de aplicar (o no) cambios en relación con el mismo, así como el momento de la menstruación. Porque, no todas las mujeres tienen estos cambios en sus necesidades ni tampoco todas presentan ciclos menstruales regulares ya que se pueden presentar ciclos anovulatorios, ciclos irregulares, por no mencionar el período alrededor de la menarquia o la menopausia.

Por último, a la hora de interpretar una descarga de datos de un sistema integrado semiautomático bomba-sensor, tanto el paciente como el profesional, deben tener en cuenta este fenómeno. Sobre todo, en aquellas descargas de 15 días en

las que probablemente vamos a observar una cantidad de insulina de autocorrección diferente en función de si estamos analizando la fase lútea o la fase folicular del ciclo menstrual. **D**

CONCLUSIONES

- Dos tercios de las mujeres con DM1 experimentan cambios en su factor de corrección o índice de sensibilidad (FS) a lo largo del ciclo menstrual.
- Es preciso estar alerta ante estos cambios de necesidades insulínicas para evitar deterioros en el control glucémico.
- Los sistemas automáticos de infusión de insulina (“páncreas artificial”) en los que hay que configurar el FS, deben tener previsto una programación diferente para esta fase del ciclo que la mujer habría de cambiar manualmente.
- Los sistemas de páncreas artificial híbrido que modifican el FS de forma automática en función de los datos de glucemia parecen adaptarse bien a estos cambios.

BIBLIOGRAFÍA

- Levy CJ, O'Malley G, Raghinaru D, Kudva YC, Laffel LM, Pinsky JE, Lum JW, Brown SA; iDCL Trial Research Group. Insulin Delivery and Glucose Variability Throughout the Menstrual Cycle on Closed Loop Control for Women with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2022 May;24(5):357-361.
- Diaz C JL, Fabris C, Breton MD, Cengiz E. Insulin Replacement Across the Menstrual Cycle in Women with Type 1 Diabetes: An In Silico Assessment of the Need for Ad Hoc Technology. *Diabetes Technol Ther.* 2022 Nov;24(11):832-841.
- Brown SA, Jiang B, McElwee-Malloy M, Wakeman C, Breton MD. Fluctuations of Hyperglycemia and Insulin Sensitivity Are Linked to Menstrual Cycle Phases in Women with T1D. *J Diabetes Sci Technol.* 2015 Oct 14;9(6):1192-9.
- Mewes D, Wäldchen M, Knoll C, Raile K, Braune K. Variability of Glycemic Outcomes and Insulin Requirements Throughout the Menstrual Cycle: A Qualitative Study on Women with Type 1 Diabetes Using an Open-Source Automated Insulin Delivery System. *J Diabetes Sci Technol.* 2022 Mar 7:19322968221080199
- Levy C.J., Omalley G., Brown S.A., Raghinaru D., Kudva Y.C., Dassau E., Kovatchev B., Anderson S. Glucose variability throughout the menstrual cycle on closed-loop control in type 1 DM. *Diabetes* 2019 68 Supplement 1
- Tatulashvili S, Baptiste Julla J, Sritharan N, Rezgani I, Levy V, Bihan H, Riveline JP, Cosson E. Ambulatory Glucose Profile According to Different Phases of the Menstrual Cycle in Women Living with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Sep 28;107(10):2793-2800
- Herranz L, Saez-de-Ibarra L, Hillman N, Gaspar R, Pallardo LF. Cambios glucémicos durante el ciclo menstrual en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 [Glycemic changes during menstrual cycles in women with type 1 diabetes]. *Med Clin (Barc).* 2016 Apr 1;146(7):287-91.